

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015088587 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2003-149105/200314

XRAM Acc No: C03-038776

Use of antidiabetic agents to promote wound healing, especially diabetic  
ulcers, applied topically to skin

Patent Assignee: MERCK SANTE (MERE ); LIPHA SAS (LIPH ); BRIET P (BRIE-I)  
; MERCK SANTE (MERC-N)

Inventor: BRIET P

Number of Countries: 101 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200303971	A2	20030116	WO 2002FR2124	A	20020619	200314 B
FR 2826278	A1	20021227	FR 20018130	A	20010620	200316
EP 1397124	A2	20040317	EP 2002748965	A	20020619	200420
			WO 2002FR2124	A	20020619	
US 20040147430	A1	20040729	WO 2002FR2124	A	20020619	200450
			US 2003479615	A	20031204	
AU 2002319381	A1	20030121	AU 2002319381	A	20020619	200452

Priority Applications (No Type Date): US 2001299196 P 20010620; FR 20018130  
A 20010620

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200303971 A2 F 12 A61K-000/00

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA  
CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN  
IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ  
OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU  
ZA ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR  
IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

FR 2826278 A1 A61K-038/28

EP 1397124 A2 F A61K-031/00 Based on patent WO 200303971

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT  
LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR

US 20040147430 A1 A61K-038/28

AU 2002319381 A1 A61K-000/00 Based on patent WO 200303971

Abstract (Basic): \*WO 2003003971\* A2

NOVELTY - Use of at least one antidiabetic agent (I) to promote  
healing of wounds is new. (I) Is a stimulator of insulin secretion;  
inhibitor of glucosidase; a thiazolidinedione; insulin; agent that  
increases sensitivity to insulin; glucagon-like peptide; agonists of  
PPARalpha/gamma; meglitinide or an inhibitor of aP2.

ACTIVITY - Vulnerary; Antiulcer; Antidiabetic.

No details of tests for these activities are given.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - (I) Are particularly used to promote healing of diabetic  
wounds, e.g. leg ulcers, but can also be used to treat e.g. surgical  
incisions, burns, lacerations etc., also tissue necrosis after e.g.  
thrombosis.

ADVANTAGE - (I) Are well-defined, standardized compounds (contrast  
natural product extracts) and provide rapid and long-lasting wound

healing.

pp; 12 DwgNo 0/0

Title Terms: ANTIDIABETIC; AGENT; PROMOTE; WOUND; HEAL; DIABETES; ULCER;  
APPLY; TOPICAL; SKIN

Derwent Class: B03; D22

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/00; A61K-038/28

International Patent Class (Additional): A61K-031/175; A61K-031/425;

A61K-031/426; A61K-031/4439; A61P-017/00

File Segment: CPI

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
16 janvier 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/003971 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/02124
- (22) Date de dépôt international : 19 juin 2002 (19.06.2002)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
01/08130 20 juin 2001 (20.06.2001) FR  
60/299,196 20 juin 2001 (20.06.2001) US
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : MERCK SANTE [FR/FR]; 37, rue Saint Romain, F-69008 Lyon (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : BRIET, Philippe [FR/FR]; 216, avenue Félix Faure, F-69003 Lyon (FR).
- (74) Mandataires : BERNASCONI, Jean etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.



WO 03/003971 A2

(54) Title: USE OF ANTIDIABETICS FOR MAKING A MEDICINE WITH CICATRIZING EFFECT

(54) Titre : UTILISATION D'AGENTS ANTIDIABÉTIQUES POUR FABRIQUER UN MÉDICAMENT AYANT UN EFFET CICATRISANT

(57) Abstract: The invention concerns the use of at least an antidiabetic selected among compounds stimulation insulin secretion, glucosidase inhibitors, thiazolidine-diones, insulin, agents enhancing insulin sensitivity, the glucagon-like peptide-1 (GLP-1), PPAR $\alpha/\gamma$  agonists, meglitinide and  $\alpha P2$ -inhibitors for making a medicine with cicatrizing effect.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'au moins un agent antidiabétique choisi parmi les composés stimulant la sécrétion d'insuline, les inhibiteurs de glucosidase, les thiazolidine-diones, l'insuline, les agents améliorant la sensibilité à l'insuline, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les agonistes PPAR $\alpha/\gamma$ , la méglitinide et les inhibiteurs  $\alpha P2$ , pour fabriquer un médicament ayant un effet cicatrisant.

## UTILISATION D'AGENTS ANTIDIABETIQUES POUR FABRIQUER UN MEDICAMENT AYANT UN EFFET CICATRISANT

La présente invention concerne la cicatrisation des plaies.

5 Elle concerne en particulier l'utilisation d'agents antidiabétiques pour fabriquer un médicament ayant un effet cicatrisant.

La cicatrisation des plaies ou des dommages apparentés de différents types de tissus dépend généralement de la prolifération de nouveaux tissus épithéliaux, endothéliaux et conjonctifs. Elle met donc en jeu une série  
10 d'événements coordonnés, cellulaires et moléculaires. Elle peut être retardée ou modifiée par des perturbations métaboliques qui accompagnent certaines maladies de longue durée telles qu'insuffisance veineuse, artérite, diabète et même par certaines thérapies.

Le marché pharmaceutique offre actuellement de nombreuses  
15 préparations topiques recommandées pour la cicatrisation des plaies. En fait, leur action résulte de la complémentarité des différents produits qui les composent et qui leur confèrent dans une certaine limite, leur propriété cicatrisante. Elles protègent les plaies du milieu environnant par un pansement antiseptique. Elles stimulent le développement de la vascularisation et régulent  
20 l'épidermisation. Ces formes topiques sont constituées principalement d'un mélange lipidique (lanoline, vaseline, glycérine...) dans lequel sont ajoutés des acides (salicylique, benzoïque, malique), des minéraux (oxyde de zinc, de titane) ou des halogénures (iodure d'amidon).

Certaines contiennent également du collagène, du fibrinogène, du  
25 protéolysat enzymatique de sérum (apport d'acides aminés) ou encore des vitamines (vitamine A) ou des hormones (acétate de choro-4-testostérone). Il existe également une pommade (Madécasol®) des Laboratoires SYNTEX) dont l'action cicatrisante est apportée par l'addition d'un mélange de trois triterpènes extraits de racines de la plante *Centella asiatica* (TCEA). Ces  
30 composés exercent leur propriété en stimulant la biosynthèse du collagène et de glycoaminoglycannes. Cependant, ces extraits peuvent provoquer également chez les patients des allergies de contact.

Il est connu qu'une des complications du diabète réside dans l'apparition d'affections cutanées telles que les ulcères (voir angiodermes nécrotiques ulcéreuses) ou de dermatoses perforantes que les médicaments classiques utilisés lors des traitements du diabète ne parviennent ni à contrôler ni à  
5 soigner.

Des compositions pharmaceutiques à base d'agents antidiabétiques sont ainsi déjà connues. Mais elles ne sont pas connues pour avoir un effet cicatrisant.

Or, les inventeurs de la présente invention ont mis en évidence de façon  
10 surprenante que certains agents antidiabétiques possèdent également de fortes propriétés cicatrisantes, c'est à dire une activité stimulante vis-à-vis d'un phénomène physiologique complexe caractérisé entre autre par une croissance cellulaire accrue au niveau de la plaie. Cette prolifération transitoire se produit en réponse à la perte de l'intégrité cutanée et assure la réparation  
15 de tissu profond et la reconstitution de l'épiderme au niveau des plaies.

Ainsi, l'application topique d'un de ces composés sous forme de pommade induit une guérison rapide et de longue durée d'ulcères de jambe chez des sujets diabétiques et la répétition de l'application topique du principe actif renforce cet effet. De plus, ces agents antidiabétiques peuvent accélérer  
20 également la cicatrisation des plaies atones chez des sujets non diabétiques.

Compte tenu des difficultés rencontrées pour maîtriser la qualité des produits naturels cicatrisants et du nombre d'étapes fastidieuses nécessaires pour isoler ces composés, les agents antidiabétiques oraux, dont la synthèse est en général simple, totale et rapide, se présentent comme des principes  
25 actifs très intéressants.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'au moins un agent antidiabétique choisi parmi les composés stimulant la sécrétion d'insuline, les inhibiteurs de glucosidase, les thiazolidine-diones, l'insuline, les agents améliorant la sensibilité à l'insuline, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les  
30 agonistes PPAR  $\alpha/\gamma$ , la méglitinide et les inhibiteurs  $\alpha P2$ , pour fabriquer un médicament ayant un effet cicatrisant.

De préférence, ledit médicament est sous une forme à usage topique. Avantageusement, ce médicament est destiné à être appliqué sur la peau.

Ces agents antidiabétiques peuvent être utilisés seuls ou en combinaison.

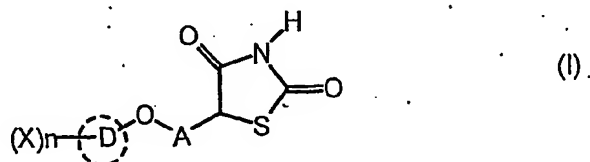
Comme composés stimulant la sécrétion d'insuline, on peut citer les sulfonylurées. Comme exemples de sulfonylurées, on peut notamment citer l'acétohexamide, carbutamide, gliquidone, glisentide, glisolamide, glisoxepide, glycyclamide, glibornuride, chlorpropamide, tolazamide, tolbutamide, 5 tolcyclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride et glibenclamide.

On peut également citer comme composés stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, le répaglinide, le natéglinide ou nitiglinide.

10 Comme exemples d'inhibiteurs du glucosidase et plus particulièrement les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase, on peut citer l'acarbose (décrit dans le brevet US 4 904 769), vaglibose et miglitol (décrit dans le brevet US 4 639 436).

Parmi les thiazolidinediones ou les autres agents favorisant la sensibilité à l'insuline (qui ont un effet sensibilisant à l'insuline chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant), on peut citer le troglitazone (Rézuline® de 15 la société Warner Lambert, décrit dans le brevet US 4 572 912), Rosiglitazone (SKB-Avandia®), Pioglitazone (Actos® de la société Takeda-Lilly), MCC-555 de la société Mitsubishi (décrit dans le brevet US 5 594 016), GL-262570 de la société Glaxo-Welcome, englitazone (CP-68722 de la société Pfizer) ou 20 darglitazone (CP-86325 de la société Pfizer).

On peut également citer, comme thiazolidinedione, le composé de formule (I) défini de la manière suivante :



dans laquelle A représente un groupe hydrocarboné, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,

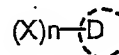
D représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, 30 homo- ou hétérocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes,

X représente un substituant de la structure aromatique, choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle dans

lequel les groupements alcoxy et alkyle sont définis comme précédemment, un groupe aryle défini comme une structure cyclique aromatique comportant un ou deux cycles incluant éventuellement un ou deux hétéroatomes dans le cycle comme par exemple un phényle ou un  $\alpha$ - ou  $\beta$ - naphtyle, un groupe arylalkyle dans lequel le groupement alkyle est défini comme précédemment et le groupement aryle est défini comme précédemment et comporte éventuellement un ou plusieurs substituants, un groupe arylalkylaryle dont les fractions arylalkyle et aryle sont définis comme précédemment, un halogène, un trifluorométhyle, un cyano, un hydroxy, un nitro, un amino, un carboxyle, un alcoxy carbonyle, un carboxamide, un sulfonyle, un sulfone, un sulfonamide, un sulfamoyle, un alkylsulfonylamino, un acylamino, un trifluorométhoxy,

n est un nombre entier allant de 1 à 3,

avec la restriction que si A représente le radical butyle, ne représente pas le groupe 4-chlorophényle.



Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques D, on pourra citer comme structure homocarbonée le radical phényle,  $\alpha$ -naphtyle,  $\beta$ -naphtyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyle ou carbazolye.

D représente de préférence le radical phényle ou naphtyle.

Parmi les groupes alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on peut notamment citer un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiobutyle, pentyl ou hexyle. Parmi les groupes alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on peut notamment citer un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou isobutoxy. Parmi les groupes halogène, on peut notamment citer le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

La chaîne A est une chaîne hydrocarbonée ayant de 2 à 16 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, saturée ou une ou plusieurs fois éthylénique, éventuellement substituée par au moins un radical hydroxyle ou par un radical phényle. Comme exemples de radical alkyle linéaire, on peut notamment citer un radical divalent éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, decyle, dodecyle ou hexadecyle. Parmi les chaînes alkyle ramifiées, on peut notamment citer le radical divalent 2-ethylhexyl, 2-

méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle ou 3-méthylheptyle. Parmi les chaînes monohydroxyalkyle, on préfère les radicaux présentant 2 ou 3 atomes de carbone, tels que 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle. Parmi les chaînes polyhydroxyalkyle, on préfère les radicaux présentant 3 à 6 atomes de carbone et 2 à 5 radicaux hydroxyle, tels que 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle ou 2,3,4,5-tetrahydroxypentyle ou le résidu pentaerythritol. Parmi les chaînes hydrocarbonée ayant de 2 à 16 atomes de carbone et une ou plusieurs fois éthylénique, on peut notamment citer le radical divalent allyle.

On préfère le radical divalent éthyle ou propyle.

La présente invention se rapporte également aux formes tautomères des composés de formule générale (I), aux énantiomères, diastéréoisomères et épimères de ces composés, ainsi qu'à leurs solvates.

On peut concevoir que les fonctions cétones portées par le cycle thiazolidine peuvent s'énoliser et donner naissance à des mono-énols.

Les dérivés de thiazolidinedione peuvent dans ce cas être salifiés et se présenter sous forme de sels basiques.

Des exemples de sels basiques des composés de formule générale (I) incluent des sels pharmacologiquement acceptables, tels que les sels de sodium, sels de potassium, sels de magnésium, sels de calcium, sels d'amine et autres sels du même type (aluminium, fer, bismuth, etc.). Les sels d'amine qui ne sont pas pharmacologiquement acceptables peuvent servir de moyen d'identification, de purification ou de dédoublement.

Parmi les composés de formule générale (I), on peut citer plus particulièrement à titre de composés actuellement préférés :

- la 5-[3-(4-fluorophénoxy)propyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-(2-phénoxyéthyl) thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[1-hydroxy-2-(4-fluorophénoxy)] éthyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[2-hydroxy-3-(4-fluorophénoxy)] propyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[1-méthyl-2-phénoxyéthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-fluorophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione



- la 5-[2-(2-naphtyloxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione  
et leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Ces composés ont été décrits dans la demande de brevet WO 97/47612.

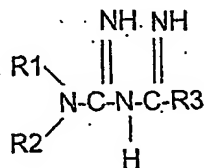
5 On préfère utiliser la 5-[2-(4-cyanophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione.

Les inhibiteurs aP2 peuvent être notamment choisis parmi les composés décrits dans le brevet WO 200059506, WO 200015230 et WO 200015229, déposés par la société Bristol-Myers Squibb.

10 Parmi les agents anti-hyperglycémiant non oraux, on peut donc citer l'insuline ou le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), tel que GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37), tel que décrit dans le brevet US 5 614 492.

15 Parmi les agonistes PPAR  $\alpha/\gamma$ , on peut notamment citer les dérivés de N-benzylthiazolidylbenzamide décrits dans la demande de brevet WO 96/38428, tel que le 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-[4-(trifluorométhyl)benzyl]benzamide (KRP-297), dans la demande de brevet WO 98/05531 (Ligand pharmaceuticals, Inc.) qui divulgue l'acide 2-(4-[2,4-difluorophenyl]-1-heptylureido)ethyl]phénoxy)-2-méthylbutyrique, dans les demandes de brevets WO 97/25042 et WO 96/04260 (SKB) qui décrivent des dérivés benzoxazole et pyridine de structure (II).

20



ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables dans laquelle R<sup>o</sup> représente 2-benzoxazolyl ou 2-pyridyle et R1 représente CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ou  
25 CF<sub>3</sub>, tel que l'acide (S)-3-(4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-méthylamino]ethoxy]phényl]-2-(2-méthoxy-éthoxy) propanoïque ou l'acide (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-méthylamino]-éthoxy]phényl]-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque.

Par le terme "de sel pharmaceutiquement acceptable", on entend au sens de la présente invention tout sel préparé à partir de tout acide non toxique pharmaceutiquement acceptable, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent l'acide acétique, benzoïque, benzoïque, critique, éthanesulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, bromhydrique, chlorhydrique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, pantoïque, pantoïque, pantoïque, phosphorique, succinique, tartarique et paratoluènesulfonique. Avantageusement, on utilise l'acide chlorhydrique.

Par le terme de "forme pharmaceutique à usage topique", on entend au sens de la présente invention toute forme pharmaceutique destinée à être appliquée sur la surface de la plaie, en particulier sur la peau ou les muqueuses extérieures ou intérieures, et qui agit localement. En particulier, le médicament peut se présenter sous une forme du type huile, crème, mousse, liniment, lotion, pommade, liquide, gel, lait, poudre ou spray. Les formes peuvent être à véhicule monophasique constituées d'un gel neutre d'hydroxypropylcellulose ou d'un gel chargé formé de carboxyméthylcellulose de sodium. On peut également préparer des crèmes, formes à véhicule biphasique, comportant une phase hydrophile dispersée dans une phase lipophile. De préférence, le médicament n'est pas sous la forme d'un pansement à base de polymère.

Dans un exemple particulier, le médicament contient de 0,02 à 2 % en poids d'un de ces agents antibiotiques ou de son sel pharmaceutiquement acceptable et un excipient approprié.

Ces excipients peuvent être choisis parmi des composés présentant une bonne compatibilité avec ces principes actifs. Il s'agit par exemple des polymères hydrosolubles de type polymère naturel, tels les polysaccharides (gomme xanthane, gomme de caroube, peptine ...) ou polypeptides, des dérivés cellulose type méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose ou encore des polymères synthétiques, polaxamers, carbomers, PVA ou PVP.

Enfin, il est à la portée de tout homme de l'art d'ajouter dans ces médicaments divers excipients par exemple des cosolvants comme l'éthanol, le

glycérol, l'alcool benzylique, des humectants (glycérol), des agents facilitant la diffusion (transcurool, urée), ou encore des conservateurs anti-bactériens (p-hydroxybenzoate de méthyle à 0,15 %).

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, les agents antidiabétiques utilisés dans la présente invention sont combinés avec au moins un autre principe actif. Ce dernier peut être par exemple un autre agent antibiotique tel qu'un de ceux décrits précédemment ou un autre, antifongique ou antiviral ce qui permet d'accélérer la cicatrisation des inflammations ou des tissus endommagés et infectés, simultanément ou en coordination avec le traitement de l'infection sous-jacente.

Ce principe actif peut également constituer en un autre agent améliorant la cicatrisation tel que par exemple le facteur de croissance épidermale, le facteur de croissance de fibroblastes, le facteur de croissance dérivé des plaquettes, etc.

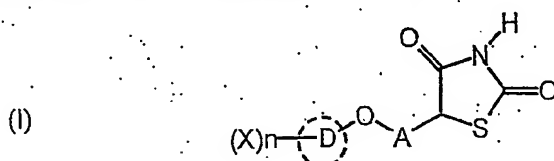
Les agents antidiabétiques utilisés dans la présente invention peuvent donc améliorer la cicatrisation de tout type de plaies ou lésions. Ces plaies ou lésions peuvent être du type incisions chirurgicales, brûlures thermiques, chimiques ou provoquées par une irradiation, abrasions, lacérations, amputations, ulcères ischémiques ou de décubitus, lésions ou ulcères de la bouche ou les lésions de la cornée, et en particulier celles occasionnées par une intervention chirurgicale réalisée chez des sujets diminués, âgés, traités par radio ou chimiothérapie, ou diabétiques. Il en est de même de l'ensemble des dermatoses observées chez les malades dont la circulation cutanée est déficiente (lésions érythémateuses, vascularites) et de l'ensemble des plaies observées chez les sujets diabétiques. Les compositions pharmaceutiques et médicaments selon l'invention apparaissent comme bénéfiques également dans la thérapie des nécroses tissulaires, post-thrombotiques par exemple.

## REVENDECATIONS

- 1- Utilisation d'au moins un agent antidiabétique choisi parmi les composés  
5 stimulant la sécrétion d'insuline, les inhibiteurs de glucosidase, les thiazolidine-  
diones, l'insuline, les agents améliorant la sensibilité à l'insuline, le glucagon-  
like peptide-1 (GLP-1), les agonistes PPAR  $\alpha/\gamma$ , la méglitinide et les inhibiteurs  
aP2 pour fabriquer un médicament ayant un effet cicatrisant.
- 10 2- Utilisation selon la revendication 1 pour fabriquer un médicament ayant  
un effet cicatrisant sous une forme pharmaceutique à usage topique.
- 3- Utilisation selon la revendication 2 pour fabriquer un médicament ayant  
un effet cicatrisant sous une forme pharmaceutique à usage topique destiné à  
15 être appliquée sur la peau.
- 4- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour  
fabriquer un médicament ayant un effet cicatrisant sur les plaies des sujets  
diabétiques.
- 20 5- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que les composés stimulant la sécrétion d'insuline sont  
choisis parmi les sulfonylurées et le répaglinide, le natéglinide ou le nitiglinide.
- 25 6- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les  
sulfonylurées sont choisis parmi l'acétohexamide, carbutamide, gliquidone,  
glisentide, glisolamide, glisoxepide, glycyclamide, glibomuride, chlorpropamide,  
tolazamide, tolbutamide, tolcyclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride et  
glibenclamide
- 30 7- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que  
l'inhibiteur de glucosidase est choisi parmi l'acarbose, le vaglibose et le miglitol.

8- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les thiazolidinediones ou les autres agents favorisant la sensibilité à l'insuline sont choisis parmi le troglitazone, le Rosiglitazone, le Pioglitazone, le MCC-555, le GL-262570, l'englitazone, et le darglitazone.

9- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la thiazolidinedione est un composé de formule (I) défini de la manière suivante :

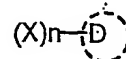


dans laquelle A représente un groupe hydrocarboné, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,

D représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, homo- ou hétérocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes,

X représente un substituant de la structure aromatique, choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle dans lequel les groupements alcoxy et alkyle sont définis comme précédemment, un groupe aryle défini comme une structure cyclique aromatique comportant un ou deux cycles incluant éventuellement un ou deux hétéroatomes dans le cycle comme par exemple un phényle ou un  $\alpha$ - ou  $\beta$ - naphthyle, un groupe arylalkyle dans lequel le groupement alkyle est défini comme précédemment et le groupement aryle est défini comme précédemment et comporte éventuellement un ou plusieurs substituants, un groupe arylalkylaryle dont les fractions arylalkyle et aryle sont définis comme précédemment, un halogène, un trifluorométhyle, un cyano, un hydroxy, un nitro, un amino, un carboxyle, un alcoxy carbonyle, un carboxamide, un sulfonyle, un sulfone, un sulfonamide, un sulfamoyle, un alkylsulfonylamino, un acylamino, un trifluorométhoxy,

n est un nombre entier allant de 1 à 3, avec la restriction que si A représente le radical butyl, ne représente pas le groupe 4-chlorophényle.



10- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les agonistes PPAR  $\alpha/\gamma$  sont des dérivés de N-benzylidioxothiazolidylbenzamide.

5 11- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent antidiabétique défini selon l'une des revendications précédentes est combiné avec au moins un autre principe actif.